

# 细胞自噬和人类疱疹病毒相互作用的研究进展

黄媛 刘兴楼 方峰\*

(华中科技大学同济医学院附属同济医院儿科临床病毒室, 武汉 430030)

**摘要** 自噬是普遍存在于真核生物中的自我保护机制之一, 在自噬相关蛋白的参与下形成了完整而复杂的吞噬和自身调节机制, 使其防御过程有条不紊地进行。除维持细胞内成分更新外, 自噬还可选择性识别并清除入侵的病原微生物, 如人类疱疹病毒。人类疱疹病毒在全球范围内普遍存在, 感染人群广泛。然而, 在与宿主长期共存的过程中, 人疱疹病毒已经进化出相当强的抗细胞自噬机制来破坏、阻滞宿主的这一清除作用。

**关键词** 自噬; 自噬相关蛋白; 人疱疹病毒; 免疫清除; 免疫逃逸

## Advances in Interaction between Autophagy and Human Herpes Virus

Huang Yuan, Liu Xinglou, Fang Feng\*

(Department of Pediatrics, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, China)

**Abstract** Autophagy is one of self-protection mechanisms that ubiquitously exists in eukaryotes. With the participation of autophagy-related proteins, autophagy forms complete and complex phagocytosis mechanism as well as self-regulation mechanism. Except for its function in maintaining homeostasis, autophagy can also recognize invaders such as human herpes virus, and then remove them away. Human herpes virus is worldwide pathogen that causes universal infection. During long-term mutual adaptation with host, human herpes virus has evolved extremely robust strategies to destroy and block the clearance function of autophagy.

**Key words** autophagy; autophagy-related proteins; human herpes virus; immune elimination; immune evasion

细胞自噬是一个古老而保守的生物学过程, 几乎存在于所有的真核细胞生物中。它是细胞中两大自我降解途径之一, 相对于泛素-蛋白酶体系统而言, 自噬可以降解较大的蛋白质, 甚至细胞器。起初认为自噬没有选择性, 细胞内物质随机地进入自噬系统进行降解, 以实现细胞内营养物质的再利用。经过不断的研究, 人们发现自噬也具有选择性降解的功能<sup>[1-2]</sup>, 可选择性地降解细胞内冗余或有害的物

质(如蛋白质聚集体、过氧化物酶体和受损的线粒体)<sup>[3]</sup>, 从而影响某些疾病的发病过程。例如, 神经元细胞发生自噬可以清除有害的蛋白寡聚体, 预防神经变性疾病如阿尔兹海默病、帕金森病、亨廷顿氏病等的发生<sup>[4]</sup>。自噬还可降解入侵的微生物(如细菌、病毒和寄生虫)<sup>[5]</sup>, 该过程称为异源自噬(xenophagy), 是机体对抗病原感染的免疫机制之一。自噬相关蛋白(autophagy-related proteins, Atg)在自噬形成过程中发挥重要作用。自噬途径包含两个自噬相关蛋白参与的泛素样结合系统: (1)在Atg7和Atg10的参与下, Atg5和Atg12结合后, Atg5-Atg12非共价结合Atg16; (2)Atg4切割LC3(酵母自噬相关蛋白Atg8的相对物)的羧基末端使其暴露出甘氨酸残基, 增加其可溶性, LC3(LC3-I)羧基末端游离的甘氨酸在Atg、Atg3以及Atg5的参与下进行磷脂酰乙醇

收稿日期: 2014-02-26

接受日期: 2014-04-25

国家自然科学基金(批准号: 81301425、81271807)资助的课题

\*通讯作者。Tel: 027-83662684, E-mail: ffang@tjh.tjmu.edu.cn

Received: February 26, 2014

Accepted: April 25, 2014

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (Grant No.81301425, 81271807)

\*Corresponding author. Tel: +86-27-83662684, E-mail: ffang@tjh.tjmu.edu.cn

网络出版时间: 2014-07-18 10:45

URL: <http://www.cnki.net/kcms/doi/10.11844/cjcb.2014.08.0057.html>

胺修饰,成为脂化的LC3(LC3-II)形式。另一自噬相关蛋白Beclin1和III型磷脂酰肌醇3-激酶(phosphatidylinositol 3-kinases, PI3K)结合,组成Beclin1-PI3K复合物,招募上述两个泛素样结合系统到吞噬池中,促进吞噬池的扩张和自噬体的形成。此外,Atg还有其独立的自噬非依赖性的功能作用,如参与维持细胞内稳态、参与某些病原体引起的免疫反应等<sup>[6]</sup>。正常情况下细胞内存在严格的调节机制,使自噬维持在一个持续有效的低水平状态,任何破坏其调节机制的因素都可能导致自噬功能的紊乱,进而影响自噬相关的病理生理过程。

疱疹病毒是一组有包膜的DNA病毒,目前已知有八种可引起人类疾病,称为人类疱疹病毒(human herpes virus, HHV),包括单纯疱疹病毒HSV(HSV-I、HSV-II)、水痘-带状疱疹病毒(VZV)、EB病毒(EBV)、巨细胞病毒(CMV)、人类疱疹病毒6型、7型(HHV-6、HHV-7)、卡波西氏肉瘤相关疱疹病毒(KSHV或HHV-8)。HSV和VZV有嗜神经特性,可终身潜伏在感觉性神经节中,HSV-I和HSV-II感染分别表现为生殖器以外和生殖器部位皮肤黏膜疱疹,部分人群(如新生儿)可引起病毒性脑炎。VZV初次感染引起水痘,之后病毒长期潜伏于感觉神经节中,再激活则表现为带状疱疹。EBV和HHV-8属 $\gamma$ -疱疹病毒亚科,嗜淋巴细胞,具有潜在致癌特性。CMV、HHV-6和HHV-7均属 $\beta$ -疱疹病毒亚科,人群中感染较普遍,多数无症状,但在免疫低下或抑制人群(如婴儿、器官移植病人、HIV患者)可致严重感染。HHV-6是婴儿急疹的病原体,HHV-7与HHV-6引起的症状相似,有研究表明,同种异体造血干细胞移植中它可伴随HCMV的感染共同存在<sup>[7]</sup>。

真核生物中的自噬现象有着悠久的历史,而病毒在与宿主漫长的共存过程中不断进化,以适应、逃避和抵抗宿主的抗病毒反应,这其中不乏疱疹病毒成员<sup>[8]</sup>。就目前积累的研究结果显示,HHV与自噬之间存在着复杂的相互作用:自噬具有抗HHV活性,自噬相关蛋白也可以以依赖和不依赖自噬的方式发挥抗病毒效应<sup>[9]</sup>,但某种情况下自噬本身和自噬相关蛋白又可能被HHV所利用,表现出促HHV感染的活性;HHV则不断进化出多种多样的抗自噬机制,抵抗和逃避自噬的清除。本综述将对自噬机制与人类疱疹病毒(HHV)感染的相互关系进行总结。

## 1 自噬及自噬相关蛋白在抗HHV感染中的作用

自噬可排除细胞内、外不良因素的干扰,维持内环境稳定,其表现之一就是对入侵病毒的免疫清除作用,已证实多种病毒可以激活细胞自噬并被吞噬降解<sup>[10]</sup>。不仅如此,在病毒感染后,宿主细胞通过释放炎症因子,激活天然和适应性免疫应答来抵抗病毒感染,而自噬在这些防御反应中也发挥着重要的作用<sup>[11]</sup>。

### 1.1 自噬通过降解病毒成分来抑制HHV感染

细胞内存在一种称为吞噬池(phagophore)的孤立囊泡结构,可以包裹需要降解的细胞成分(长寿蛋白、细胞器以及入侵的微生物等)并延伸,形成由双层膜结构构成的自噬体(autophagosome),之后自噬体同溶酶体融合,其内容物最终被溶酶体酶降解,以此维持细胞内物质的更新和抵抗病原体的入侵。人们把病毒的降解称病毒自噬(virophagy),是xenophagy的形式之一。virophagy在HHV免疫清除中发挥着重要作用。

HSV-1感染早期激活自噬,但随后合成的病毒蛋白——神经毒性因子ICP34.5可以抑制自噬,有研究者应用HSV-1的 $\Delta$ ICP34.5变异株(缺乏ICP34.5,不能抑制自噬)体外感染鼠胚胎成纤维细胞(mouse embryonic fibroblast, MEF),检测到包裹有HSV-1蛋白成分的自噬体增多,证实HSV-1可以激活自噬,并被其降解清除<sup>[12]</sup>。gro29细胞是小鼠L细胞的变异株,感染HSV-1后,gro29细胞产生的感染性病毒量较L细胞产生的低2 000倍,Le Sage等<sup>[13]</sup>在细胞水平对此进行研究发现,gro29细胞的这种特性与其感染后自噬通路的增强有关,增多的自噬小体吞噬大量的病毒体,减少了病毒的释放,从而支持细胞存活。另一项体外(MRC-5细胞)结合体内(VZV感染者)的研究证实,VZV感染可以激活自噬,而自噬对VZV的清除很可能是维持细胞内低病毒产量的重要机制<sup>[14]</sup>。LMP1是EBV的致癌和潜伏感染相关病毒因子,结构为六次跨膜蛋白,其中第3~6跨膜域可以激活自噬并被降解<sup>[15]</sup>。

### 1.2 自噬通过促进天然免疫和适应性免疫应答抗HHV感染

对于病毒的入侵,自噬不但本身是一种免疫清除机制,而且还在天然免疫和适应性免疫应答中发挥着重要作用<sup>[16]</sup>。在VZV感染的浆细胞样树突状细

胞(plasmacytoid dendritic cells, PDCs)中, 自噬参与病毒抗原的识别和IFN- $\alpha$ 的产生<sup>[17]</sup>。

HSV-1感染巨噬细胞后, 其病毒蛋白gB激活自噬, 进而促进MHC-I分子识别gB并将其提呈给CD8<sup>+</sup> T细胞<sup>[18]</sup>。此外, 自噬还参与了MHC-II分子对EBNA1(EBV潜伏感染相关蛋白)的识别和向CD4<sup>+</sup> T细胞的提呈<sup>[19]</sup>。Lee等<sup>[20]</sup>的一项体内试验也证实了HSV-1和HSV-2感染树突状细胞诱导的自噬对病毒抗原提呈起促进作用。

## 2 HHV抑制自噬

在与宿主漫长的共存过程中, 病毒进化出了多种抗宿主免疫的机制, 自噬通路便是病毒抗宿主免疫的靶点之一, 其中HHV对自噬的抑制作用是多途径的(表1)。

### 2.1 HHV抑制自噬的上游激活信号通路

PKR/eIF2 $\alpha$ 信号通路在病毒诱导的自噬中发挥重要作用, eIF2 $\alpha$ 的磷酸化是自噬激活的上游信号<sup>[21]</sup>。病毒感染诱导的I型干扰素可以引起dsRNA依赖的蛋白激酶R(protein kinase R, PKR)表达上调, PKR使其底物——翻译起始因子eIF2 $\alpha$ 磷酸化, 磷酸化的eIF2 $\alpha$ 不能参与到GTP与GDP的转换反应中, 从而阻止了病毒蛋白质的翻译。HSV-1神经毒性因子ICP34.5通过招募蛋白磷酸酶1 $\alpha$ (protein phosphatase 1 $\alpha$ , PP1 $\alpha$ ), 使已被PKR磷酸化的eIF2 $\alpha$ 水解为去磷酸化状态, 从而阻断PKR/eIF2 $\alpha$ 信号通路, 抑制了HSV-1诱导的自噬的激活<sup>[10]</sup>。HSV-1的另一病毒蛋白Us11可以通过直接与PKR结合的方式抑制PKR/eIF2 $\alpha$ 信号通路<sup>[22]</sup>。EBV编码的多肽SM除了具备调节病毒基因转录后表达的作用外, 还被证实有抑制PKR活性、阻碍PKR/eIF2 $\alpha$ 信号通路的功能<sup>[23]</sup>。HCMV的TRS1蛋白和ICP34.5蛋白具有功能同源性, 但有研究表明, TRS1对PKR/eIF2 $\alpha$ 信号通路的影响不足以抑制自噬, 而与Beclin1结合后可表现出很强的自噬抑制作用<sup>[24]</sup>。

### 2.2 HHV通过影响自噬相关蛋白的功能抑制自噬

自噬相关蛋白如Atg3和Beclin1等参与自噬的形成和成熟。Beclin1是酵母自噬相关蛋白Atg6在哺乳动物中的相对物, 参与形成三种复合物, 分别在自噬体的形成和成熟中起关键作用。如Beclin1-PI3K复合物募集Atg5-Atg12-Atg16和LC3-II到吞噬池中, 促进自噬的形成<sup>[24]</sup>, Beclin1-PI3K同紫外线抵抗相关

蛋白(UVRAG)以及Rubicon形成的复合体, 分别对自噬体的成熟起促进作用和抑制作用<sup>[8]</sup>。HHV以这些自噬相关蛋白为作用点抑制自噬。Beclin1-PI3K复合物受Bcl-2的负性调节, 而某些HHV成员能够合成功能类似于Bcl-2的病毒蛋白。如KSHV(HHV-8)可编码与Bcl-2功能同源的自噬抑制蛋白vBcl-2, vBcl-2与Beclin-1蛋白结合, 减少Beclin1-PI3K复合物的形成, 降低自噬通量<sup>[25]</sup>。还有些HHV成员能够编码同Beclin1结合的其他蛋白, 如HCMV的TRS1蛋白。Chaumorel等<sup>[24]</sup>通过一项体外实验发现, TRS1的氨基端可以同自噬相关蛋白Beclin1结合, 抑制自噬。在树突状细胞(dendritic cells, DCs)中, HSV-1神经毒性因子ICP34.5通过其Beclin1结合域(Beclin-binding domain, BBD)结合Beclin1后, 导致自噬体的积累和成熟障碍, 致使自噬体虽然增多, 却没有降解活性<sup>[26]</sup>。HCMV的TRS1蛋白也可以结合Beclin1, 抑制自噬<sup>[24]</sup>。由EBV编码BHRF1和BALF同Bcl-2有功能同源性, 沉默二者相应的基因后, EBV失去了使体外培养的淋巴细胞永久性增殖的能力<sup>[27]</sup>, 但还没有BHRF1和BALF可以通过结合Beclin1抑制自噬的直接证据。致癌病毒感染激活的自噬, 可以促进致癌基因诱导的细胞衰老(oncogene induced senility, OIS)的发生, 从而预防细胞癌性增殖。然而某些致癌病毒, 如KSHV, 可以对抗自噬的这一防御功能。KSHV的病毒蛋白v-FLIP通过与Atg3结合, 阻止LC3-I向LC3-II的转变, 抑制自噬体的形成, 从而阻止了细胞衰老, 使感染的细胞保留增殖能力<sup>[28]</sup>。

### 2.3 HHV干扰自噬的调节机制

由于自噬担负着维持细胞内环境稳定的责任, 因此对自噬严格的调节机制显得尤为重要。mTOR信号通路是自噬的抑制性信号通路, mTOR是氨基酸、ATP、生长因子等的感受器, 通过感受细胞内这些物质的增加而抑制自噬。该通路可被雷帕霉素抑制导致自噬的激活。Chaumorel等<sup>[29]</sup>的研究表明, HCMV的早期基因UL38可以激活mTOR信号通路, 从而抑制自噬的发生。此外, 自噬的成熟过程也接受相关调节因子的正性和负性调节。如负性调节因子Rubicon可以结合Beclin1-PI3K复合物, 抑制自噬体的成熟。一项对KSHV病毒蛋白K7的作用的探究发现, K7可以通过和Rubicon的相互作用, 促进Rubicon同Beclin1-PI3K复合物的结合, 从而导致自噬体成熟障碍<sup>[30]</sup>。另一Beclin1-PI3K复合物结合蛋

表1 人疱疹病毒蛋白抑制自噬的靶点

Table 1 The target sites HHV proteins act on to inhibit autophagy

| 靶点<br>Target<br>sites                   | 人疱疹病毒蛋白<br>HHV proteins                                                          |                                                      |                                                  |                              |                                |                                                        |                               |                       |                                                                               |
|-----------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|------------------------------|--------------------------------|--------------------------------------------------------|-------------------------------|-----------------------|-------------------------------------------------------------------------------|
|                                         | HSV-1                                                                            |                                                      | CMV                                              |                              | EBV                            |                                                        | KSHV                          |                       |                                                                               |
|                                         | ICP34.5                                                                          | Us11                                                 | TRS                                              | UL38                         | BHRF1<br>BALF                  | SM                                                     | vBcl-2                        | v-FLIP                | K7                                                                            |
| PKR/<br>eIF2 $\alpha$                   | Inhibits PKR/<br>eIF2 $\alpha$ signal<br>pathway                                 | Inhibits<br>PKR/eIF2 $\alpha$<br>signal path-<br>way | Inhibits PKR/<br>eIF2 $\alpha$ signal<br>pathway |                              |                                | Inhibits<br>PKR/<br>eIF2 $\alpha$<br>signal<br>pathway |                               |                       |                                                                               |
| Beclin1                                 | Impacts the<br>autophagy-<br>triggered<br>response of<br>CD4 <sup>+</sup> T cell |                                                      | Combines<br>with Beclin1                         |                              | Has not<br>been com-<br>firmed |                                                        | Combines<br>with Be-<br>clin1 |                       |                                                                               |
| Atg3                                    |                                                                                  |                                                      |                                                  |                              |                                |                                                        |                               | Combines<br>with Atg3 |                                                                               |
| mTOR<br>pathway                         |                                                                                  |                                                      |                                                  | Activates<br>mTOR<br>pathway |                                |                                                        |                               |                       |                                                                               |
| Beclin1/<br>PI3K/<br>Rubicon<br>complex |                                                                                  |                                                      |                                                  |                              |                                |                                                        |                               |                       | Promotes<br>the forma-<br>tion of<br>Beclin 1/<br>PI3K/<br>Rubicon<br>complex |

白UVRAG可以正性调节自噬体的成熟, 然而是否存在某种HHV病毒蛋白, 可以抑制UVRAG的调节活性从而抑制自噬的成熟尚无相关报道。

## 2.4 HHV抑制自噬相关的免疫应答

HSV-1神经毒性因子ICP34.5的一段20个氨基酸的片段可以同Beclin-1结合, 虽然在纤维细胞中这种机制对自噬的抑制作用似乎远不如ICP34.5通过抑制PKR/eIF2 $\alpha$ 通路对自噬的抑制重要<sup>[31]</sup>, 但有研究表明在其他类型的细胞中它可以抑制自噬诱导的适应性免疫应答。Trgovcich等<sup>[32]</sup>观察到, 在胶质瘤细胞中, 相比野生株, ICP34.5缺乏的HSV-1变异株可以引起较强的MHC-II的表达; Leib等<sup>[33]</sup>则证实非洲绿猴肾细胞(Vero)中, ICP34.5通过Beclin1结合域(BBD)和Beclin1的结合能够抑制自噬所引起的CD4<sup>+</sup> T细胞应答。HSV-1感染的树突状细胞(DCs)中, ICP34.5与Beclin1的相互作用抑制了自噬体向具有降解功能的成熟形式的转变, 并显著影响细胞内病毒抗原向MHC分子的提呈和T细胞的活化<sup>[26]</sup>。

## 3 自噬及自噬相关蛋白的促HHV感染作用

部分病毒不但成功地避免了自噬的清除作用, 还可以利用自噬或自噬机制中的相关成分实现免疫逃逸, 促进自身的增殖。自噬的重要作用之一是保持细胞内营养和能量稳定, 这恰恰可以为病毒的复制提供有利条件。例如, 自噬可以降解细胞内脂滴, 释放游离脂肪酸(free fatty acid, FFAs), 而一些FFAs依赖的病毒, 如登革病毒可以促进自噬的这一作用获得FFAs<sup>[34]</sup>。自噬支持细胞存活的功能也可能是病毒在感染的细胞中存活并增殖的另一有利条件。Dong等<sup>[11]</sup>在一篇综述中提到自噬作为细胞动态内膜系统重分配的途径之一, 可能为病毒复制提供所需要的细胞内膜样结构。

KSHV(HHV-8)的复制和转录激活因子RTA可以激活自噬(可能是通过上调自噬相关基因的表达, 尚无直接证据), 增强的自噬最终并不是清除病毒, 而是促进病毒的裂解性周期复制(可能是通过降解抑制裂解复制的细胞或病毒蛋白, 但尚未被证实), 而在基因水平和应用药物抑制自噬后,

KSHV(HHV-8)的病毒活性也受到抑制<sup>[35]</sup>。神经母细胞瘤感染HSV-1后,可以激活自噬机制,但阻止自噬体与溶酶体融合,从而使含有病毒蛋白的自噬体积累,其结果是不但没有清除病毒,反而使病毒的复制量增多,并且病毒的这种机制可能和HSV-1感染相关的神经变性疾病的发生有关<sup>[36]</sup>。炎症信号的级联激活是病毒清除的关键,而自噬参与炎症反应的调节(包括正性和负性调节)<sup>[37]</sup>,小鼠巨细胞病毒(MCMV)的病毒蛋白M45可以和NEMO/IKK $\gamma$ (NF-KB信号的关键调节因子)结合,将其送入自噬体中并运到溶酶体内进行降解,以减弱宿主细胞炎症反应,利用自噬实现其免疫逃逸<sup>[38]</sup>。Buckingham等<sup>[39]</sup>最近的一项研究表明,VZV病毒感染MRC-5(人成纤维细胞)和MeWo(黑素瘤细胞)后激活的自噬,不但有助于病毒糖蛋白gE的合成和成熟以及维持病毒感染性,而且通过减缓由于大量病毒蛋白合成导致的内质网应激来支持被感染细胞的存活,以实现病毒的增殖。

#### 4 小结

自噬抗HHV感染的机制复杂多样,经典的自噬途径通过降解病毒成分来清除病毒(如VZV),并对炎症因子释放的调节及对天然免疫和适应性免疫应答的激活在抗病毒感染中发挥着重要作用。然而,HHV也进化出许多方式来对抗自噬甚至利用自噬为自己服务,以此实现免疫逃逸。从整体来看,感染结局取决于“抗病毒”和“抗免疫”并存的情况下哪一方占优势,问题的复杂性也在于此。虽然目前已经积累了一些关于HHV与自噬相互影响的机制的数据,但仍不足以解释实验研究中发现的一些问题:(1)HSV-1感染的神经元主要通过增加自噬通量来抵抗病毒,而黏膜上皮细胞及其他不稳定细胞感染HSV后的免疫应答则不依赖自噬途径<sup>[40]</sup>。HSV诱导自噬的这种细胞类型依赖性是否存在于其他HHV成员中有待研究;(2)CMV在感染早期(感染后2 h)诱导自噬的产生<sup>[41]</sup>,但是感染晚期新的病毒蛋白合成后则抑制自噬<sup>[24]</sup>,说明自噬抗CMV可能存在时效性,但需要更多证据支持;(3)一些HHV病毒蛋白对自噬的抑制作用还需要更深入的探究,如EBV编码的BHRF1和BALF是否可以和Beclin1结合抑制自噬;(4)有研究已证实自噬相关蛋白有独立的抗病毒效应,如Atg5能促进免疫相关GTP酶募集到包含

有病原体的液泡中<sup>[42]</sup>,LC3可引起非常规的IL-1 $\beta$ 的分泌加强抗病毒免疫<sup>[43]</sup>,而有关自噬相关蛋白独立对抗HHV的证据还很少;(5)其他病毒如小鼠肝炎病毒(mouse hepatitis virus, MHV)能够利用自噬相关蛋白LC3-I(LC3的非脂化形式)和内质网来源的囊泡形成自噬相关多膜结构(double-membrane vesicles, DMVs)为病毒提供复制的场所,LC3敲除后DMVs形成和病毒的复制减少,而自噬相关蛋白Atg7无助于MHV复制<sup>[44]</sup>,说明LC3的这种促病毒作用和经典自噬不相关,由此猜想HHV是否也能不依赖经典自噬途径而单独利用自噬相关蛋白来促进自身的复制?对上述这些问题的解决可能有助于HHV感染临床治疗方式的选择、治疗时机的把握以及新的治疗药物的研发。简言之,对于HHV和自噬及自噬相关蛋白之间相互关系还需要更加深入的研究。

#### 参考文献 (References)

- 1 Kraft C, Peter M, Hofmann K. Selective autophagy: Ubiquitin-mediated recognition and beyond. *Nat Cell Biol* 2010; 12(9): 836-41.
- 2 Reggiori F, Komatsu M, Finley K, Simonsen A. Autophagy: More than a nonselective pathway. *Int J Cell Biol* 2012; 2012: 219625.
- 3 Svenning S, Johansen T. Selective autophagy. *Essays Biochem* 2013; 55(1): 79-92.
- 4 Martinet W, Agostinis P, Vanhovecke B, Dewaele M, de Meyer GR. Autophagy in disease: A double-edged sword with therapeutic potential. *Clin Sci (Lond)* 2009; 116(9): 697-712.
- 5 Deretic V, Levine B. Autophagy, immunity, and microbial adaptations. *Cell Host Microbe* 2009; 5(6): 527-49.
- 6 Bestebroer J, V'kovski P, Mauthe Mario, Reggiori F. Hidden Behind Autophagy: the unconventional roles of ATG proteins. *Traffic* 2013; 14(10): 1029-41.
- 7 Tomaszewska A, Krysko A, Dzieciatkowski T, Przybylski M, Basak GW, Hałaburda K, *et al.* Co-infections with cytomegalovirus and human herpesvirus type 7 in adult polish allogeneic haematopoietic stem cell transplant recipients. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)* 2014; 62(1): 77-80.
- 8 Cavnac Y, Esclatine A. Herpesviruses and autophagy: Catch me if you can! *Viruses* 2010; 2(1): 314-33.
- 9 Yordy B, Tal MC, Hayashi K, Arojo O, Iwasaki A. Autophagy and selective deployment of Atg proteins in antiviral defense. *Int Immunol* 2012; 25(1): 1-10.
- 10 Shoji-Kawata S, Levine B. Autophagy, antiviral immunity, and viral countermeasures. *Biochim Biophys Acta* 2009; 1793(9): 1478-84.
- 11 Dong XN, Levine B. Autophagy and viruses: Adversaries or allies? *J Innate Immun* 2013; 5(5): 480-93.
- 12 Tallóczy Z, Virgin HW, Levine B. PKR-dependent autophagic degradation of herpes simplex virus type 1. *Autophagy* 2006; 2(1): 24-9.

- 13 Le Sage V, Banfield BW. Dysregulation of autophagy in murine fibroblasts resistant to HSV-1 infection. *PLoS One* 2012; 7(8): e42636.
- 14 Takahashi MN, Jackson W, Laird DT, Culp TD, Grose C, Haynes JJ, *et al.* Varicella-zoster virus infection induces autophagy in both cultured cells and human skin vesicles. *J Virol* 2009; 83(11): 5466-76.
- 15 Lee DY, Sugden B. The latent membrane protein 1 oncogene modifies B-cell physiology by regulating autophagy. *Oncogene* 2008; 27(20): 2833-42.
- 16 Xu Y, Eissa NT. Autophagy in innate and adaptive immunity. *Proc Am Thorac Soc* 2010; 7(1): 22-8.
- 17 Lee HK, Lund JM, Ramanathan B, Mizushima N, Iwasaki A. Autophagy-dependent viral recognition by plasmacytoid dendritic cells. *Science* 2007; 315(5817): 1398-401.
- 18 English L, Chemali M, Duron J, Rondeau C, Laplante A, Gingras D, *et al.* Autophagy enhances the presentation of endogenous viral antigens on MHC class I molecules during HSV-1 infection. *Nat Immunol* 2009; 10(5): 480-7.
- 19 Paludan C, Schmid D, Landthaler M, Vockerodt M, Kube D, Tuschl T, *et al.* Endogenous MHC class II processing of a viral nuclear antigen after autophagy. *Science* 2005; 307(5709): 593-6.
- 20 Lee HK, Mattei LM, Steinberg BE, Alberts P, Lee YH, Chervonsky A, *et al.* *In vivo* requirement for Atg5 in antigen presentation by dendritic cells. *Immunity* 2010; 32(2): 227-39.
- 21 Kouroku Y, Fujita E, Tanida I, Ueno T, Isoai A, Kumagai H, *et al.* ER stress (PERK//eIF2 $\alpha$  phosphorylation) mediates the polyglutamine-induced LC3 conversion, an essential step for autophagy formation. *Cell Death Differ* 2007; 14(2): 230-9.
- 22 Cassady KA, Gross M. The herpes simplex virus type 1 U(S)11 protein interacts with protein kinase R in infected cells and requires a 30-amino-acid sequence adjacent to a kinase substrate domain. *J Virol* 2002; 76(5): 2029-35.
- 23 Poppers J, Mulvey M, Perez C, Khoo D, Mohr I. Identification of a lytic-cycle Epstein-Barr virus gene product that can regulate PKR activation. *J Virol* 2003; 77(1): 228-36.
- 24 Chaumorcet M, Lussignol M, Mouna L, Cavignac Y, Fahie K, Cotte-Laffitte J, *et al.* The human cytomegalovirus protein TRS1 inhibits autophagy via its interaction with Beclin 1. *J Virol* 2012; 86(5): 2571-84.
- 25 Liang C, E X, Jung JU. Downregulation of autophagy by herpesvirus Bcl-2 homologs. *Autophagy* 2008; 4(3): 268-72.
- 26 Gobeil PA, Leib DA. Herpes simplex virus  $\gamma$ 34.5 interferes with autophagosome maturation and antigen presentation in dendritic cells. *MBio* 2012; 3(5): e00267-12.
- 27 Altmann M, Hammerschmidt W. Epstein-Barr virus provides a new paradigm: A requirement for the immediate inhibition of apoptosis. *PLoS Biol* 2005; 3(12): e404.
- 28 Leidal AM, Cyr DP, Hill RJ, Lee PW, McCormick C. Subversion of autophagy by Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus impairs oncogene-induced senescence. *Cell Host Microbe* 2012; 11(2): 167-80.
- 29 Chaumorcet M, Souquere S, Pierron G, Codogno P, Esclatine A. Human cytomegalovirus controls a new autophagy-dependent cellular antiviral defense mechanism. *Autophagy* 2008; 4(1): 46-53.
- 30 Liang Q, Chang B, Brulois KF, Castro K, Min CK, Rodgers MA, *et al.* Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus K7 modulates rubicon-mediated inhibition of autophagosome maturation. *J Virol* 2013; 87(22): 12499-503.
- 31 Alexander DE, Ward SL, Mizushima N, Levine B, Leib DA. Analysis of the role of autophagy in replication of herpes simplex virus in cell culture. *J Virol* 2007; 81(22): 12128-34.
- 32 Trgovcich J, Johnson D, Roizman B. Cell surface major histocompatibility complex class II proteins are regulated by the products of the  $\gamma$ 34.5 and U 41 genes of herpes simplex virus 1. *J Virol* 2002; 76(14): 6974-86.
- 33 Leib DA, Alexander DE, Cox D, Yin J, Ferguson TA. Interaction of ICP34.5 with Beclin 1 modulates herpes simplex virus type 1 pathogenesis through control of CD4<sup>+</sup> T-Cell responses. *J Virol* 2009; 83(23): 12164-71.
- 34 Heaton NS, Randall G. Dengue virus-induced autophagy regulates lipid metabolism. *Cell Host Microbe* 2010; 8(5): 422-32.
- 35 Wen HJ, Yang ZL, Zhou Y, Wood C. Enhancement of autophagy during lytic replication by the Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus replication and transcription activator. *J Virol* 2010; 84(15): 7448-58.
- 36 Santana S, Bullido MJ, Recuero M, Valdivieso F, Aldudo J. Herpes simplex virus type I induces an incomplete autophagic response in human neuroblastoma cells. *J Alzheimers Dis* 2012; 30(4): 815-31.
- 37 Levine B, Mizushima N, Virgin HW. Autophagy in immunity and inflammation. *Nature* 2011; 469(7330): 323-35.
- 38 Fliss PM, Jowers TP, Brinkmann MM, Holtermann B, Mack C, Dickinson P, *et al.* Viral mediated redirection of NEMO/IKK $\gamma$  to autophagosomes curtails the inflammatory cascade. *PLoS Pathog* 2012; 8(2): e1002517.
- 39 Buckingham EM, Carpenter JE, Jackson W, Grose C. Autophagy and the effects of its inhibition on varicella-zoster virus glycoprotein biosynthesis and infectivity. *J Virol* 2014; 88(2): 890-902.
- 40 Yordy B, Iijima N, Huttner A, Leib D, Iwasaki A. A neuron-specific role for autophagy in antiviral defense against herpes simplex virus. *Cell Host Microbe* 2012; 12(3): 334-45.
- 41 McFarlane S, Aitken J, Sutherland JS, Nicholl MJ, Preston VG, Preston CM. Early induction of autophagy in human fibroblasts after infection with human cytomegalovirus or herpes simplex virus 1. *J Virol* 2011; 85(9): 4212-21.
- 42 Zhao Z, Fux B, Goodwin M, Dunay IR, Strong D, Miller BC, *et al.* Autophagosome-independent essential function for the autophagy protein Atg5 in cellular immunity to intracellular pathogens. *Cell Host Microbe* 2008; 4(5): 458-69.
- 43 Dupont N, Jiang S, Pilli M, Ornatowski W, Bhattacharya D, Deretic V. Autophagy-based unconventional secretory pathway for extracellular delivery of IL-1 $\beta$ . *EMBO J* 2011; 30(23): 4701-11.
- 44 Reggiori F, Monastyrska I, Verheije MH, Cali T, Ulasli M, Bianchi S, *et al.* Coronaviruses Hijack the LC3-I-positive EDEMosomes, ER-derived vesicles exporting short-lived ERAD regulators, for replication. *Cell Host Microbe* 2010; 7(6): 500-8.